

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.18.030

1例信迪利单抗致药物性肝损伤的药学监护实践*

王 玉, 闫欣欣, 毕兰青, 郭 芬, 时建明

(南京医科大学附属苏州医院, 江苏 苏州 215008)

摘要:目的 探讨肿瘤免疫治疗过程中药学监护的作用。方法 临床药师从治疗药物的选择、药物剂量、疗效评估及安全性评价等方面对1例信迪利单抗致药物性肝损伤(DILI)患者进行药学监护。监护内容包括停用信迪利单抗和紫杉醇白蛋白,改用甲泼尼龙并逐渐减量,后改用泼尼松(用药期间予雷贝拉唑、多烯磷脂酰胆碱、异甘草酸镁),并视患者肝功能恢复情况决定是否继续用药。结果 医师采纳药师建议,患者的肝功能恢复正常。结论 临床药师参与抗肿瘤免疫治疗药物致DILI的药学监护,可促进合理用药,提高治疗的安全性和有效性。

关键词: 药物性肝损伤;信迪利单抗;药学监护;临床药师;合理用药

中图分类号:R969.3;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)18-0117-03

Pharmaceutical Care of a Patient with Drug - Induced Liver Injury Caused by Sintilimab

WANG Yu, YAN Xinxin, BI Lanqing, GUO Fen, SHI Jianming

(Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu, China 215008)

Abstract:Objective To investigate the role of clinical pharmacists in pharmaceutical care in tumor immunotherapy. **Methods** Clinical pharmacists provided pharmaceutical care for a patient with drug - induced liver injury (DILI) caused by sintilimab from the selection of treatment drugs, drug dose, efficacy evaluation and safety evaluation. The contents of pharmaceutical care included stopping sintilimab and paclitaxel albumin, changing to methylprednisolone and gradually decreasing, and then changing to prednisone (rabeprazole, polyene phosphatidylcholine and magnesium isoglycyrrhizate were given during the administration of prednisone), and the patient's continued medication was determined according to the recovery of liver function. **Results** The doctor adopted the pharmacists' advice and the patient's liver function gradually recovered to normal. **Conclusion** The participation of clinical pharmacists in the pharmaceutical care of DILI caused by anti - tumor immunotherapy drugs can promote rational drug use and improve the safety and effectiveness of treatment.

Key words: drug - induced liver injury; sintilimab; pharmaceutical care; clinical pharmacist; rational drug use

肝损伤是指丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平在正常值上限(ULN)3倍以上,药物性肝损伤(DILI)是指由药物或其代谢产物等所诱发的肝损伤。DILI为常见药品不良反应(ADR),也是药品撤市的常见原因。DILI发病率高,发生机制复杂且尚未完全明晰,往往是多种机制相互作用或先后作用的结果^[1]。抗肿瘤药物是引起DILI的常见原因之一。信迪利单抗为重组全人源免疫球蛋白G4(IgG4)型抗程序性死亡受体-1(PD-1)单克隆抗体,通过结合PD-1并阻断PD-1与程序性死亡受体-配体1(PD-L1)和PD-L2的结合,解除免疫抑制效应,激活T细胞功能,增强T细胞对肿瘤的免疫监视能力和杀伤能力,产生肿瘤免疫应答。PD-1抑制剂为免疫检查点抑制剂(ICI),在提高抗肿瘤疗效的同时也会伴发免疫相关不良事件(irAE)^[2],如皮肤毒性、内分泌毒性、肝脏毒性及胃肠毒性等。两种ICIs联合使用,或ICIs联合化学药物治疗(简称化疗)会升高irAE的发生率。本研究中探讨了临床药师在1例信迪利单抗致DILI中的药学监护作用。现报道如下。

1 临床资料

患者,男,61岁,身高170 cm,体质量55 kg,自2019年1月起反复咳嗽、咳痰伴痰中带血,胸部CT发现右肺占位,肺门、纵隔淋巴结转移,纤维支气管镜活检病理为肺腺癌,活检淋巴结病理为转移性低分化腺癌,基因检测表皮生长因子受体(eGFR)、间变淋巴瘤激酶(ALK)、受体酪氨酸激酶(RET)、酪氨酸激酶受体2(ERBB2)、鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS)及鼠肉瘤病毒致癌基因类似物B(BRAF)均为阴性。诊断为右肺腺癌Ⅲb期,失去手术机会,于2019年7月2日起给予培美曲塞联合顺铂姑息治疗,最佳疗效评价为稳定。2020年3月3日因大量癌性胸腔积液予置胸腔引流管。2020年4月7日ALT 28.6 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)36.9 U/L,γ-谷氨酰转肽酶(GGT)55 U/L,总胆红素(TBiL)10.7 μmol/L,直接胆红素(DBiL)2.7 μmol/L,肝功能正常。排除禁忌后于2020年4月8日起予注射用紫杉醇白蛋白(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20183044,批号为B0419102,规格为每支100 mg;d1,

*基金项目:江苏省自然科学基金青年基金项目[BK20190189]。

第一作者:王玉,女,硕士研究生,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)mxy198@163.com。

d8)联合信迪利单抗注射液(信达生物制药苏州有限公司,国药准字S20180016,批号为P2001010,规格为每支100 mg;d8)免疫治疗联合化疗,均静脉滴注,3周为1个疗程,共4个疗程,末次治疗时间为2020年6月18日。每疗程用药前均检测肝肾功能等相关指标,未见明显异常。2020年7月11日复查,ALT 124.5 U/L,AST 66.5 U/L,GGT 62 U/L,TBil 9.5 $\mu\text{mol/L}$,DBil 2.0 $\mu\text{mol/L}$,可见ALT水平较前明显升高。2020年7月16日复查,ALT 516.6 U/L,AST 335.8 U/L,GGT 256 U/L,TBil 17 $\mu\text{mol/L}$,DBil 4.2 $\mu\text{mol/L}$,考虑为信迪利单抗引起的肝脏毒性。停用信迪利单抗和紫杉醇白蛋白,7月16日起予以甲泼尼龙注射液40 mg,每12 h 1次,静脉滴注,每2 d检测1次肝功能。患者既往无肝病病史,肝脏CT检查示肝脏影像学正常,排除肝病、肝转移肿瘤等肝损伤相关疾病。7月18日予以甲泼尼龙注射液减至40 mg,每日1次,静脉滴注;7月21日复查肝功能,ALT 112.3 U/L,AST 37.7 U/L,TBil 13.4 $\mu\text{mol/L}$,DBil 2.2 $\mu\text{mol/L}$,ALT和AST水平较前明显下降;7月21日甲泼尼龙注射液进一步减至20 mg,每日1次,静脉滴注;7月24日改服泼尼松片10 mg,每日1次;7月25日复查肝功能,ALT 74.6 U/L,AST 50.5 U/L,TBil 13.8 $\mu\text{mol/L}$,DBil 2.9 $\mu\text{mol/L}$,ALT水平较前下降;7月27日泼尼松片减至5 mg,每日1次;7月30日复查肝功能,ALT 39.6 U/L,AST 57 U/L,TBil 11.3 $\mu\text{mol/L}$,DBil 2.4 $\mu\text{mol/L}$ 。7月30日停用泼尼松片。期间口服质子泵抑制剂雷贝拉唑钠10 mg,每日1次,保护胃黏膜,口服多烯磷脂酰胆碱胶囊456 mg,每日3次;异甘草酸镁注射液150 mg,每日1次,静脉滴注,保肝降酶对症处理。7月30日肝功能基本恢复正常,停用上述药物出院。

2 ADR 分析

本例患者因“右肺腺癌伴胸膜转移、脑转移(驱动基因阴性)”接受信迪利单抗联合紫杉醇白蛋白治疗,3个月后发生肝功能损伤。根据美国国立综合癌症网络(NCCN)指南毒性分级^[3],患者ALT曾达516.6 U/L,为5~20倍ULN,胆红素正常,为G3(重度毒性)等级。患者联合使用PD-1抑制剂信迪利单抗和化疗药物紫杉醇白蛋白时肝损伤发生率较高^[4]。患者既往无肝病病史,肝脏CT检查示肝脏影像学正常,排除肝病、肝转移肿瘤等肝损伤相关疾病,肝功能损伤和用药时间存在相关性。肝功能损伤为免疫治疗常见的ADR,且ALT水平的升高也是紫杉醇白蛋白常见肝毒性表现。查阅患者既往病史,发现患者接受信迪利单抗免疫治疗联合紫杉醇白蛋白化疗第2疗程后有轻度肝损,表现为ALT和AST水平轻度升高,给予保肝降酶后肝功能好转,再次使用信迪利单抗联合紫杉醇白蛋白后又出现肝损伤。患者肝损伤和用药存在因果关系,既往使用同样药物

后有相似的肝损伤病史。患者肝损害主要表现为ALT和AST水平明显升高,胆红素正常,无明显的临床症状,对糖皮质激素治疗应答良好,符合ICIs相关的肝脏不良事件的临床特征,考虑为信迪利单抗联合紫杉醇白蛋白导致的肝损伤。糖皮质激素治疗2周后,ALT和AST水平降至正常水平,故未行肝活检,之后患者未再用信迪利单抗和紫杉醇白蛋白。采用诺氏评估量表评价,该肝损伤“很可能”为信迪利单抗联合紫杉醇白蛋白所致ADR。

ICI用于非小细胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤、经典霍奇金淋巴瘤、高微卫星不稳定性(MSI-H)肿瘤及肝细胞癌(HCC)等恶性肿瘤,缓解率为15%~30%(大多数实体瘤)到45%~60%(黑色素瘤和MSI-H肿瘤)^[5]。PD-1是重要的免疫检查点之一,PD-1抑制剂可特异性阻断PD-1和PD-L1的结合,从而阻断PD-1/PD-L1介导的免疫耐受,导致肿瘤细胞无法逃逸免疫系统的追击,达到治疗的目的^[6]。ICI与其他治疗方式及药物联用导致ADR发生风险增加,70%使用PD-1抑制剂的患者会发生不同等级的irAE,大部分irAE发生于抗PD-1治疗后的3~6个月内。既往研究证实,PD-1抑制剂治疗肝细胞癌、PD-1抑制剂与细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)抑制剂联合治疗、CTLA-4抑制剂联合化疗或靶向治疗,肝损伤发生率较高(9%~20%)^[7-8],即2种以上的免疫抑制剂联用时,可能增加ADR的发生,尤其是3~4级ADR。本案例患者患晚期肺腺癌,所用信迪利单抗注射液(商品名达伯舒)为信达生物和礼来制药共同开发的PD-1抑制剂,为我国创新药物,2018年12月在我国获批上市,用于至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤的治疗。目前,信迪利单抗在我国开展多项I期、II期和III期临床试验,用于NSCLC和食道癌等多种实体肿瘤的治疗。在SHI等^[9]关于ORIENT-1的研究中,96例复发或NCCN指南中有分级^[3]难治经典型霍奇金淋巴瘤接受信迪利单抗治疗,中位随访时间为10.5个月,92.71%(89/93)患者发生irAE,15例患者发生1~2级ALT升高;1例患者发生3级ALT升高;1例患者发生4级肝功能损伤。王春晖等^[10]报道1例霍奇金淋巴瘤使用信迪利单抗致免疫相关性肝炎,为肝毒性4级,永久停用信迪利单抗,甲泼尼龙联合吗替麦考酚酯治疗后肝功能恢复正常。

3 药学监护要点

3.1 免疫治疗相关毒性管理

鉴于信迪利单抗潜在的ICI相关毒性,医师和药师应评估患者发生毒性的易感性,告知患者潜在的毒性风险,进行包括肝肾功能、内分泌功能及其他相关功能的基线检查,药师应行irAE相关教育,以便患者出现可疑症状时及时就诊,用药期间应定期复查和评估疗效。

本研究中患者免疫治疗期间发生3级免疫相关肝脏毒性,停用信迪利单抗,给予糖皮质激素等对症处理后患者肝功能恢复正常。

免疫治疗相关肝脏毒性是ICI常见ADR之一。ICI相关的肝脏不良事件主要是无症状的ALT和(或)AST水平升高,伴或不伴有胆红素升高,一般无特征性临床表现,有时伴有疲劳、食欲下降等症状,胆红素升高者可出现黄疸等症状。ICI相关肝脏毒性的诊断需排除活动性病毒性肝炎、其他疾病导致的肝脏损伤(如脂肪肝)、其他药物导致的脂肪肝及肝转移等。必要时可考虑肝穿刺活检,病理表现为显著的小叶性肝炎伴不同部位静脉周围炎性浸润,或伴胆管损伤^[11],与自身免疫性肝炎鉴别较难,需要有经验的病理科医师确定。ICI相关的肝脏毒性治疗应首先减少或停用引起肝脏损害的药物。1级肝脏毒性(ALT或AST低于3倍ULN,总胆红素低于1.5倍ULN)可继续ICI治疗,每周监测肝功能,如肝功能稳定可适当减少监测频率;2级肝脏毒性(ALT或AST为3~5倍ULN,总胆红素为1.5~3倍ULN)需暂停ICI,糖皮质激素治疗好转后缓慢减量,总疗程不少于4周,肝脏毒性小于1级时可再次启用ICI治疗,多数不再发生肝损伤;3级肝脏毒性(ALT或AST为5~20倍ULN,TBil为3~10倍ULN)需停用ICI,糖皮质激素治疗如3d内无应答可换用麦考酚酯,如效果仍欠佳,可加用他克莫司;4级肝脏毒性(ALT或AST超过20倍ULN,TBil>10倍ULN)时建议永久停用ICI,静脉使用糖皮质激素如效果欠佳,可考虑麦考酚酯,因英夫利西单抗潜在的肝脏毒性,不推荐用于ICI相关的肝脏损伤。使用某类ICI治疗时出现的毒性,虽未必在换用另一类ICI治疗时出现,但仍不建议换用同一类型ICI^[12-13]。ICI相关的肝脏损伤整体预后相对较好,较少发生肝衰竭和死亡。多数患者在4~12周恢复至基线肝功能水平^[14]。

3.2 糖皮质激素合理使用

DILI应用糖皮质激素尚存争议,仅适用于免疫性肝损害^[15],因此肝活检非常重要,其可提供免疫性肝损害的病理依据及肝损害的严重程度,有利于指导治疗,部分非免疫相关肝损害患者可避免使用糖皮质激素。此外,糖皮质激素治疗irAE可能会影响免疫疗法的抗肿瘤疗效,应在后续研究中进一步探讨,同时应积极寻找有意义的irAE生物标志物,以指导ICI的临床使用。

使用糖皮质激素期间,药师应对患者进行用药教育,同时监测糖皮质激素的ADR,如库欣综合征及糖皮质激素相关的糖尿病、骨质疏松、肥胖、消化系统症状等。必要时联用质子泵抑制剂或H₂受体阻滞剂预防糖皮质激素相关溃疡等消化系统ADR,该患者口服雷贝拉唑钠,用药过程中未发生相关ADR。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1752-1769.
- [2] PUZANOV I, DIAB A, ABDALLAH K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[J]. J Immunother Cancer, 2017, 5(1): 95.
- [3] THOMPSON JA, SCHNEZDER BJ, BRAHMER J, et al. Management of Immunotherapy - Related Toxicity (Version 1.2019)[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(3): 255-289.
- [4] NAIDOO J, PAGE DB, LI BT, et al. Toxicities of the anti - PD - 1 and anti - PD - L1 immune checkpoint antibodies [J]. Ann Oncol, 2015, 26(12): 2375-2391.
- [5] DAS S, JOHNSON DB. Immune - related adverse events and antitumor efficacy of immune checkpoint inhibitors [J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 306.
- [6] BOUSSIOTIS VA. Molecular and biochemical aspects of the PD - 1 checkpoint pathway [J]. N Engl J Med, 2016, 375(18): 1767-1778.
- [7] NAIDO J, PAGE DB, LI BT, et al. Toxicities of the anti - PD - 1 and anti - PD - L1 immune checkpoint antibodies [J]. Ann Oncol, 2015, 26(12): 2375-2391.
- [8] CHRISTOPHE M, MICHAEL SG, SUNIL S, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti - programmed Cell Death Ligand - 1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients with Advanced Urothelial Bladder Cancer [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(26): 3119-3125.
- [9] SHI Y, SU H, SONG Y, et al. Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (ORIENT - 1): a multicentre, single - arm, phase 2 trial [J]. Lancet Haematol, 2019, 6(1): e12-e19.
- [10] 王春晖, 李倩雯, 吴 薇, 等. 信迪利单抗致免疫相关性肝炎 [J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(10): 595-596.
- [11] KIM KW, RAMAIIYA NH, KRAJEWSKI KM, et al. Ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings [J]. Invest New Drugs, 2013, 31(4): 1071-1077.
- [12] MENZIES AM, JOHNSON DB, RAMANUJAM S, et al. Anti - PD - 1 therapy in patients with advanced melanoma and pre-existing autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab [J]. Ann Oncol, 2017, 28(2): 368-376.
- [13] KARAMCHANDANI DM, CHETTY R. Immune checkpoint inhibitor - induced gastrointestinal and hepatic injury: pathologists' perspective [J]. J Clin Oncol, 2018, 71(8): 665-671.
- [14] HAANEN JBAG, CARBONNEL F, ROBERT C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow - up [J]. Ann Oncol, 2017, 28(suppl_4): iv119-iv142.
- [15] 金子妍, 何治尧, 徐 珽. 免疫抑制剂用于肿瘤免疫治疗的免疫相关不良事件研究进展 [J]. 中国药业, 2021, 30(20): 1-5.

(收稿日期: 2021-10-11; 修回日期: 2022-01-29)